

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karla Lisica

**Usporedba kvalitete života nakon rekonstrukcije i
nakon zamjene korijena aorte**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Karla Lisica

**Usporedba kvalitete života nakon rekonstrukcije i
nakon zamjene korijena aorte**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom doc.dr.sc. Igora Rudeža i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Korištene kratice

AR	aortna regurgitacija
AVR	zamjena aortnog zaliska, od eng. <i>aortic valve replacement</i>
AVRep	rekonstrukcija aortnog zaliska, od eng. <i>aortic valve repair</i>
HRQoL	kvaliteta života povezana sa zdravljem, od eng. <i>health-related quality of life</i>
AVS	očuvanje aortnog zaliska, od eng. <i>aortic valve sparing</i>
LV	lijevi ventrikul
STJ	sinotubularni spoj, od eng. <i>sinotubular junction</i>
TAVI	transkateterska implantacija aortne valvule
LVAD	mehanička potpora lijevoj klijetki, od eng. <i>left ventricular assist device</i>
EDP	tlak na kraju dijastole, od eng. <i>end diastolic pressure</i>
EF	ejekcijska frakcija
TTE	transtorakalna ehokardiografija
TEE	transezofagealna ehokardiografija
LVEF	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, od eng. <i>left ventricular ejection fraction</i>
LVEDD	promjer ventrikula na kraju dijastole, od eng. <i>left ventricle end-diastolic diameter</i>
LVESD	promjer ventrikula na kraju sistole, od eng. <i>left ventricle end-systolic diameter</i>
VAJ	ventrikulo-aortni spoj, od eng. <i>ventriculo-aortic junction</i>
NYHA	eng. <i>New York Heart Association</i>
MOS	studija o medicinskim ishodima, od eng. <i>Medical Outcomes Study</i>
SF	kratki obrazac, od eng. <i>short form</i>
HADS	skala bolničke anksioznosti i depresije, od eng. <i>hospital anxiety and depression scale</i>

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
2.	Hipoteza	8
3.	Ciljevi rada.....	8
4.	Ispitanici i metode.....	9
4.1.	Ispitanici	9
4.2.	Metode	11
4.3.	Statistička obrada podataka	12
5.	Rezultati	13
5.1.	Demografska i preoperativna obilježja	13
5.2.	RAND-36.....	13
6.	Rasprava	17
7.	Zaključak	20
8.	Zahvale	21
9.	Literatura	22
10.	Životopis.....	27

SAŽETAK

Naslov: Usporedba kvalitete života nakon rekonstrukcije i nakon zamjene korijena aorte

Autor: Karla Lisica

Tradicionalni kirurški pristup aortnoj regurgitaciji (AR) uključuje zamjenu aortnog zaliska (AVR), no napretkom kirurške tehnike i tehnologije razvijena je mogućnost rekonstrukcije prirodnog zaliska (AVRep). Razvojem tehnika rekonstrukcije omogućeno je izbjegavanje svih potencijalnih komplikacija koje umjetni zalisci nose. Dosad provedene studije o AVRep zahvatima govore u prilog povoljnim ishodima po pitanju mortaliteta, potrebe za ponovnom operacijom i ostalih komplikacija vezanih uz zaliske, no istraživanja koja se bave kvalitetom života povezanom sa zdravljem (HRQoL) praktički su u povojima, unatoč sve većem općem interesu o toj temi. Ipak, dosad objavljene studije pokazuju da pacijenti podvrgnuti AVRep generalno pokazuju bolju kvalitetu života u odnosu na one kojima je učinjena AVR.

Cilj ovog rada bio je usporediti kvalitetu života među pacijentima kojima je aortni zalistak rekonstruiran (AVRep) i onima kojima je aortni zalistak zamijenjen (AVR).

U razdoblju od četiri godine, 99 je pacijenata podvrgnuto kirurškom zahvatu zbog aortne regurgitacije. Ovoj se studiji odazvalo njih 46, pri čemu ih je 33 pripadalo AVRep skupini, a 13 AVR skupini. Postoperativna HRQoL među sudionicima ispitana je standardiziranim upitnikom RAND-36, koji ispituje 8 dimenzija zdravlja i posebnu kategoriju promjene zdravlja u odnosu na lani.

Rezultati su pokazali da među skupinama postoji usporediv rezultat u svim dimenzijama upitnika, no u dvije kategorije (ograničenje zbog fizičkih poteškoća i vitalnost) AVR skupina postigla je statistički značajno bolji rezultat, što se posebno odnosi na podskupinu ispitanika starijih od 55 godina.

Ova studija pokazuje da su, kako bi se bolje utvrdila stvarna korelacija između kvalitete života i odabranog zahvata na korijenu aorte, potrebna daljnja istraživanja na tom području, naročito na većim uzorcima te s posebnim fokusom na povezanost s dobi.

Ključne riječi: zamjena aortnog zaliska, rekonstrukcija aortnog zaliska, kvaliteta života

SUMMARY

Title: Comparison of quality of life: aortic root reconstruction versus replacement

Author: Karla Lisica

Surgical treatment of aortic regurgitation (AR) traditionally involves aortic valve replacement (AVR) as an established method of choice. However, development in surgical techniques and technology has made aortic valve-sparing (AVS) surgeries possible, therefore saving patient from potential complications which mechanical and bioprosthetic valves include. Aortic valve repair (AVRep) studies conducted so far have been reporting promising results considering survival, re-operation and other complications. Overall increasing interest in health-related quality of life (HRQoL) has brought attention to possible differences between these surgical options in this field, as well. Most of the published studies suggest that patients underwent AVRep have significantly better HRQoL comparing to those who received AVR as a treatment of choice.

The aim of this study was to compare HRQoL between patients who were treated with AVRep and those who received AVR.

Within a 4-year period, 99 patients received either an AVRep or AVR. With the response rate of 48%, this study included 46 patients (AVRep=33, AVR=13) whose HRQoL was evaluated postoperatively by the RAND-36 health survey.

The results showed that RAND-36 scores were comparable in most of the health concepts, while in two of them (role limitation due to physical problems and vitality) AVR group achieved significantly better score, especially in the subgroup of patients over 55 years old.

In conclusion, this study shows that the superiority of the AVRep over the AVR technique in terms of HRQoL is still not fully reliable and has yet to be explored, especially among aging patients.

Key words: aortic valve repair, aortic valve replacement, health-related quality of life

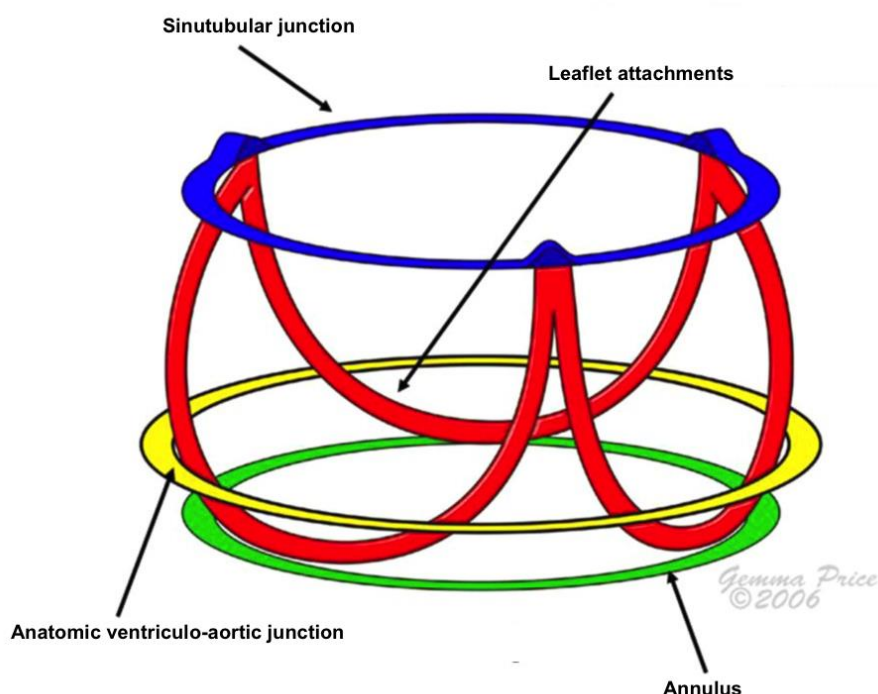
1. UVOD

Regurgitacija aortnog zaliska naziv je za abnormalni protok krvi iz aorte u lijevi ventrikul (LV) tijekom diastole, uzrokovan insuficijencijom ili smetnjom bilo kojeg dijela valvularnog aparata. Iako tradicionalni kirurški pristup problemu regurgitacije uključuje u prvom redu zamjenu aortnog zaliska mehaničkim ili biološkim, problemi koje oni nose te napredak kirurške tehnike i tehnologije doveli su do porasta interesa za mogućnostima rekonstrukcije prirodnog zaliska. Jedan od problema zamjene zalistaka je rizik od endokarditisa prostetičke valvule, koji je povećan neovisno o primjeni mehaničkog ili biološkog zaliska(1). Osim toga, ograničeno trajanje bioloških zalistaka uslijed njihove degeneracije nosi veću vjerojatnost ponovne operacije(2), dok, s druge strane, trajniji mehanički zalisci nose rizik tromboze, tromboembolije pa i krvarenja tijekom cjeloživotne antikoagulantne terapije(2). Sve to čini mogućnost rekonstrukcije prirodnog aortnog zaliska privlačnom alternativom, na putu do koje je stajalo razumijevanje složene anatomije korijena aorte te patofiziologije aortne regurgitacije.

Aortni zalistak zajedno s potpornim strukturama čini korijen aorte, složenu cjelinu koja odvaja izlazni dio lijevog ventrikula od sistemske cirkulacije (Slika 1). Korijen aorte igra važnu ulogu u protoku krvi, koronarnoj perfuziji i funkciji lijeve klijetke. Gledajući srce u anterio-posteriornom smjeru, korijen aorte čini središnji dio srca, zbog čega ima složen odnos sa svim srčanim komorama(3). Sastoji se od tri kuspisa, mjesta njihove insercije, Valsalvinih sinusa, interkuspidnih trokuta, sinotubularnog spoja (STJ) i aortnog prstena, annulusa(4). Najveći izazov u definiranju anatomije i granica korijena aorte čini njegova asimetričnost, pa tako gornju granicu aortnog korijena čini sinotubularni spoj, dok je anatomija baze korijena puno složenija, a donjom granicom nazivamo baze valvularnih kuspisa. Upravo baza čini prijelaz između izlaznog dijela lijevog ventrikula, kojem pripada s fiziološkog, i uzlazne aorte, kojoj pripada s morfološkog gledišta(5,6).

Korijen aorte može se podijeliti na subvalvularni i supralvalvularni dio, pri čemu granicu čini linija pričvršćivanja polumjesečastih valvula. Iako su tom podjelom Valsalvini sinusi supralvalvularne strukture, u njihovu bazu su inkorporirani dijelovi ventrikularnog

podrijetla. Također, sinotubularni spoj, koji se tom podjelom nalazi supravavularno, zapravo čini integralni dio valvularnog aparata i upravo njegovo rastezanje čini jedan od glavnih uzroka valvularne inkompeticije(7).



Slika 1 - shematski prikaz anatomije korijena aorte, adaptirano od Anderson RH (7)

Normalan aortni zalistak oblikuju tri polumjesečasta nabora, odnosno podvostručenja endokarda (prednji lijevi, prednji desni te stražnji). Slobodne konkavne dijelove nabora čine dvije lunule između kojih se nalazi zadebljanje, nodulus valvule semilunaris, a dva susjedna polumjesečasta nabora sastaju se na komisuri. Duž pričvršćenja kuspisa u zid aortnog korijena nalazi se struktura fibroznog skeleta koja se često naziva annulusom, no naziv „annulus“ zapravo je neprecizan jer implicira prstenasti oblik strukture, dok hvatišta kuspisa u stvarnosti prate polumjesečasti oblik i čine krunoliku strukturu. Štoviše, kada bi hvatišta baza kuspisa bila prstenasta, bilo bi onemogućeno njihovo adekvatno otvaranje tijekom sistole ventrikula(8).

Tijekom sistole, kuspisi se otvaraju u koronarne sinuse (lijevi i desni koronarni te

nekoronarni ili posteriorni sinus), omeđene proksimalno hvatištem kuspisa i distalno sinotubularnim spojem(4). Lijevi i desni koronarni sinus nazvani su tako jer se u njima otvaraju ušća koronarnih arterija. Kuspisi aortnog zaliska čine hemodinamski spoj i fizičku pregradu između lijeve klijetke i aorte, pri čemu su sve strukture distalno od spoja podložne pritisku arterijskog tlaka, dok su svi proksimalni dijelovi podložni utjecaju hemodinamike ventrikula. Upravo je fiziološki trikuspidni oblik optimalan za nizak otpor pri otvaranju zaliska(4).

Ispod svake komisure nalazi se po jedan interkuspidni trokut. Iako su histološki građeni od aortnog zida, hemodinamski čine nastavak izlaznog dijela ventrikula. Za operacije aortne valvule najvažniji je trokut između desnog koronarnog i nekoronarnog sinusa, jer je u direktnom kontaktu s membranoznim dijelom septuma koji sadrži Hissov snop, pa njegova ozljeda tijekom operacije može uzrokovati ozbiljne smetnje provođenja(4).

Ako se kuspisi tijekom dijastole adekvatno ne zatvore, dolazi do aortne regurgitacije, što može biti posljedica deformacije kuspisa, dilatacije korijena ili obojega.

Najčešći kongenitalni uzrok deformacije valvule je bikuspidna valvula, dok u najčešće stečene uzroke ubrajamo reumatsku vrućicu, infektivni endokarditis, degenerativne promjene i kalcifikaciju valvule. Dilatacija korijena može biti idiopatska ili posljedica disekcije, traume, bolesti vezivnog tkiva (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlos sindrom...), degenerativnih promjena, aortitisa ili dugotrajne nekontrolirane hipertenzije. Reumatska vrućica i dalje je vodeći uzrok aortne insuficijencije u zemljama u razvoju, no u zapadnom svijetu to je najčešće posljedica bikuspidne valvule i degenerativnih promjena(9). U novije vrijeme, razvoj tehnike transkateterske zamjene aortnog zaliska (TAVI) i implantacije uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu lijeve klijetke (LVAD) nosi rizik ijatrogenog nastanka akutne AR.

AR češća je u muškaraca nego u žena, a incidencija se povećava s dobi, s vrhuncem između četvrtog i šestog desetljeća(9). Pacijenti s Marfanovim sindromom i bikuspidnom aortom prezentiraju se i ranije.

Patofiziološki mehanizam AR ovisi o tome je li ona akutna ili kronična. U akutnom obliku, AR vodi do povećanog volumena krvi u lijevom ventrikulu tijekom dijastole, pri čemu se lijevi ventrikul ne može dovoljno dilatirati i dolazi do porasta završnog dijastoličkog tlaka

lijevog ventrikula (EDP). Porast EDP-a dovodi do porasta tlaka u plućnoj venskoj cirkulaciji i posljedične dispneje i plućnog edema, a u težim slučajevima i srčanog zatajenja te kardiogenog šoka. Osim toga, smanjeni gradijent koronarne perfuzije nosi opasnost od ishemije miokarda i moguće nagle srčane smrti.

Kronična AR nosi problem i volumnog i tlačnog opterećenja lijevog ventrikula(10). S obzirom na to da se razvija postupno, dovodi do niza kompenzatornih promjena, kao što su povećanje lijevog ventrikula i ekscentrična hipertrofija. U ranim je fazama ejekcijska frakcija(EF) ovakvog srca očuvana, ili čak povećana, zbog povećanog volumnog opterećenja (Frank-Sterlingov zakon), no napredovanjem regurgitacije dilatacija ventrikula nadilazi ejekcijske mogućnosti ventrikula i EF opada.

Pacijenti s akutnom AR, najčešće uzrokovanom disekcijom ili infektivnim endokarditisom, imaju lošu prognozu zbog hemodinamske nestabilnosti, kao i pacijenti s kroničnom simptomatskom AR, kod kojih s pojavom simptoma godišnja smrtnost bez kirurške intervencije doseže i do 10-20%(11) . S druge strane, kod asimptomatskih pacijenata s kroničnom AR i normalnom funkcijom lijevog ventrikula vjerojatnost ugrožavajućih događaja je niska. Ipak, kada je promjer lijevog ventrikula na kraju sistole veći od 50 mm, vjerojatnost smrti, pojave simptoma ili disfunkcije LV godišnje iznosi 19%(12).

Akutno nastala AR prezentira se naglom i snažnom kratkoćom daha, brzoprogresivnim srčanim zatajenjem i bolovima u prsima u slučaju narušene perfuzije miokarda. Kronična AR ostaje asimptomatska po nekoliko godina, međutim, dilatacijom LV dolazi do manifestacije regurgitacije, a prvi simptom najčešće je smanjena tolerancija napora uz dispneju(10) te palpitacije i bolovi u prsima.

Metoda izbora u dijagnostici AR je ehokardiografija. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) kao prva linija je često i dovoljna za postavljanje dijagnoze(13). Ukoliko to nije slučaj, transezofagealna ehokardiografija (TEE) omogućuje bolju rezoluciju i evaluaciju AR. Temeljno se procjenjuju anatomija i morfologija zaliska (trikuspidni, bikuspidni, unikuspidni), smjer i mehanizam AR, vrši se kvantifikacija AR, određuju se ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF), promjer LV na kraju diastole (LVEDD) i na kraju sistole (LVESD) te mjerenja aortnog korijena i uzlazne aorte na četiri razine (annulus, Valsalvini sinusi, STJ i tubularna uzlazna aorta)(14). Pregled strukture kuspisa i procjena

moгуćnosti njihove rekonstrukcije vrši se pomoću preoperativnog TEE(14). Osim toga, TEE je neizostavna komponenta intraoperativnog monitoriranja jer omogućuje vizualizaciju strukturne anatomije srca i velikih žila te hemodinamsku i funkcionalnu procjenu kardiovaskularnog sustava(15).

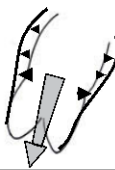



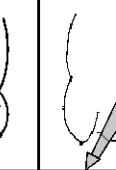

Akutna AR, uzrokovana najčešće disekcijom ili endokarditisom, zahtjeva hitnu kiruršku intervenciju. U kroničnoj AR kirurški zahvat je preporučen za sve simptomatske pacijente, osim u ekstremnim slučajevima u kojima rizik operacije nadmašuje njenu korist(14). Smjernice upućuju na to da bi se kod većine asimptomatskih pacijenata s operacijom trebalo pričekati do pojave simptoma, disfunkcije LV ili njegove dilatacije, uz redovito kontroliranje („watchful waiting“ pristup). Ključne indikacije za kardiokiruršku intervenciju tako uključuju $LVEF \leq 50\%$, promjer LV na kraju diastole ($LVEDD$) ≥ 70 mm ili promjer LV na kraju sistole ($LVESD$) ≥ 50 mm(14,16).

Klasični kirurški pristup AR uključuje zamjenu bolesnog dijela aorte konduitom s umjetnim zaliskom (AVR). Međutim, u stanjima koja dovode do aortne insuficijencije zalistak može biti i strukturno normalan, a insuficijencija je tada posljedica aneurizme i dilatacije aortnog korijena. Upravo su insuficijencije uz strukturno normalni zalistak potaknule razmišljanja o mogućnosti njegovog očuvanja i rekonstrukcije uz uklanjanje promijenjenog tkiva aorte, čime se izbjegavaju sve komplikacije koje nose umjetni zalisci, i dovele do razvoja tehnika rekonstrukcije aortnog zaliska (AVRep). Kao što je već naglašeno, vodeću ulogu pri procjeni mogućnosti rekonstrukcije ima TEE kojom je moguće vidjeti sve komponente aortnog korijena iz različitih prikaza(17). Tako, primjerice, centralno smještena insuficijencija sugerira da su kuspisi razdvojeni dilatacijom i da ih je moguće očuvati(18). U takvim slučajevima, dvije su osnovne operacije, iz kojih su izvedene brojne modifikacije, moguće s ciljem očuvanja nativnog zaliska: tehnika reimplantacije (David i Feindel(19)) i tehnika remodeliranja (Sarsam i Yacub(20)), a u osnovi obje stoji izrezivanje dilatiranog sinusa i implantacija prirodnog zaliska u tubularni graft(17). Osnovna je razlika u tome što se u reimplantaciji aortne valvule ona prišiva za ravni tubularni graft, dok se primjenom tehnike remodeliranja graft prekrojava i prišiva za ostatke pojedinačnih aortnih sinusa te annulusa(21). Prednost tehnike remodeliranja leži u tome da ovakav graft bolje oponaša prirodne Valsalvine sinuse, omogućujući prirodnije kretanje kuspisa, što u konačnici vodi

manjem stresu na kuspise i njihovoj dugotrajnosti. Najvažniji nedostaci ove tehnike su odsutnost fiksacije ventrikulo-aortnog spoja (VAJ), što može voditi do postoperativne dilatacije annulusa, te veća vjerojatnost krvarenja kao posljedica više linija šivanja. Ipak, razvoj brojnih modifikacija tehnike remodeliranja vodi smanjenju ovih komplikacija(22,23). Postoje pokazatelji kako je upravo zbog dilatacije annulusa tehnika reimplantacije prikladnija za pacijente s bolestima vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom(24). Iz prethodnih je navoda vidljivo da je u početku zahvata s očuvanjem aortnog zaliska (AVS) uvjet bila njegova strukturna očuvanost. Međutim, daljnjim napretkom kirurških tehnika razvijene su metode koje omogućuju rekonstrukciju bikuspidne valvule te morfoloških defekata i prolapsa na kuspisima(25,26). Ovisno o vrsti defekta, razvijene su različite kirurške tehnike(27).

Po uzoru na Carpentierovu klasifikaciju insuficijencije mitralnog zaliska(28), razvijena je klasifikacija AR ovisno o mehanizmu bolesti i tehnici popravka. Temelji se na ideji da se aortni zalistak sastoji od dvije komponente – ventrikuloaortnog spoja i sinotubularnog spoja. Sve AR povezane s normalnom pokretljivošću kuspisa ubrajaju se u tip I, koji se dalje dijeli u odgovarajuće podskupine. Tip Ia posljedica je povećanja STJ i dilatacije ascendentne aorte, tip Ib nastaje zbog dilatacije Valsalvinih sinusa i STJ, tip Ic zbog dilatacija VAJ, a tip Id kao rezultat perforacije kupisa bez primarnog funkcionalnog oštećenja aortnog annulusa. U oštećenja tipa II ubrajaju se ona nastala uslijed prolapsa kuspisa zbog njihove prevelike disrupcije, dok oštećenja tipa III uključuju AR koja je rezultat ograničene pokretljivosti kuspisa kao posljedice njihove kalcifikacije, zadebljanja ili fibroze(29,30). Slika 2 prikazuje klasifikaciju aortne regurgitacije, mehanizam nastanka i osnovna načela tehnika reparacije.

Posljednjih dvadesetak godina, koliko su AVRep operacije zastupljene u terapiji AR, pokazalo se da je to sigurna metoda koja daje izvrsne rezultate(31) te da AVRep u usporedbi s AVR poboljšava preživljenje pacijenata i smanjuje potrebu za ponovnom operacijom(32). Naročito se ističe prednost AVRep kod mlađih pacijenata zbog izbjegavanja cjeloživotne antikoagulantne terapije(33).

AI Class	Type I Normal cusp motion with FAA dilatation or cusp perforation				Type II Cusp Prolapse	Type III Cusp Restriction
	Ia	Ib	Ic	Id		
Mechanism						
Repair Techniques (Primary)	STJ remodeling <i>Ascending aortic graft</i>	Aortic Valve sparing: <i>Reimplantation or Remodeling with SCA</i>	SCA	Patch Repair <i>Autologous or bovine pericardium</i>	Prolapse Repair <i>Plication Triangular resection Free margin Resuspension Patch</i>	Leaflet Repair <i>Shaving Decalcification Patch</i>
(Secondary)	SCA		STJ Annuloplasty	SCA	SCA	SCA

Slika 2 - klasifikacija aortne regurgitacije (28)

Iako je ponovna pojava blage regurgitacije nakon AVS učestala (na što posebno utječu Marfanov sindrom, potreba za zahvatom na kuspisima i preoperativni promjer annulusa(34)), istraživanja u tom smjeru ukazuju na to da takva blaga AR ostaje stabilna u petogodišnjem razdoblju praćenja, sa samo rijetkim potrebama za reoperacijom(35). Ipak, do polaganog pogoršanja funkcije valvula najviše dolazi u drugom desetljeću postoperativnog praćenja(36). Osim navedenih pokazatelja uspješnosti liječenja, neizostavno je uzeti u obzir i postoperativnu kvalitetu života pacijenata. Iako su istraživanja na temu kvalitete života na ovom polju praktički u povojima, početni rezultati sugeriraju bolju kvalitetu života u pacijenata podvrgnutih AVRep u odnosu na AVR(37,38), a daljnje potvrde utjecaja odabira kirurškog zahvata na kvalitetu života tek su pred nama.

2. HIPOTEZA

Pacijenti s aortnom regurgitacijom kojima je zalistak rekonstruiran imaju bolju kvalitetu života u odnosu na pacijente kojima je zalistak zamijenjen.

3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je usporediti kvalitetu života između skupine pacijenata podvrgnutih rekonstrukciji aortnog zaliska i skupine pacijenata kojima je aortni zalistak zamijenjen.

4. ISPITANICI I METODE

Analizirani su podaci presječne studije koja je prethodno provedena na populaciji pacijenata koji su bili podvrgnuti zamjeni ili rekonstrukciji aortnog zaliska zbog aortne regurgitacije u Kliničkoj bolnici Dubrava. Prilikom provođenja studije, svi su ispitanici nakon informiranog pristanka odgovorili na pitanja iz RAND-36 upitnika. Ostali klinički podaci dobiveni su uvidom u bolnički informacijski sustav.

4.1. *Ispitanici*

U razdoblju između 6. studenog 2014. i 21. prosinca 2018. ukupno je 99 pacijenata operirano zbog AR. Za dvoje je pacijenata dobivena informacija o smrti u kasnom postoperativnom razdoblju, no ne i o uzroku. Jedan je pacijent zbog novotkrivene zloćudne bolesti gastrointestinalnog sustava isključen iz istraživanja, a od preostalih 96, istraživanju se odazvalo njih 46.

Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine, ovisno o operaciji kojoj su bili podvrgnuti. U prvoj skupini nalaze se pacijenti, njih ukupno 33, kojima je zbog AR aortni zalistak rekonstruiran, bez obzira na metodu rekonstrukcije. U drugoj skupini su pacijenti kojima je učinjena zamjena korijena aorte i aortnog zaliska, bilo biološkim, bilo mehaničkim, njih 13.

Temeljna demografska i klinička obilježja pacijenata prikazana su u Tablici 1.

Prosječna dob svih sudionika je 56 ± 13.61 godina. Sudjelovala su 34 muškarca (74%) i 12 žena (26%).

Ukupno je 15 pacijenata imalo bikuspidnu valvulu, dok je jedan imao unikuspidnu. Dva pacijenta boluju od Marfanovog sindroma, a jedna pacijentica od Turnerovog. Jedan je pacijent prije operacije prebolio endokarditis aortne valvule, a jedan je imao kroničnu disekciju aorte.

Svi su pacijenti preoperativno klasificirani prema NYHA stadijima srčanog zatajenja. NYHA I stupnju pripadalo je 13 (28%) pacijenata, NYHA II 28 (61%) pacijenata, NYHA III 5 (11%) pacijenata, a nijedan pacijent nije bio NYHA statusa IV.

Tablica 1 - Osnovni demografski i klinički podaci o sudionicima

	AVRep (n=33)	AVR (n=13)	p vrijednost
Dob	53±15.30	56±13.03	0.501
Broj žena	10 (30%)	2 (15%)	0.461
Broj muškaraca	23 (70%)	11 (85%)	0.461
NYHA stadij			
I	9 (27%)	4 (31%)	0.208
II	22 (67%)	6 (46%)	0.208
III	2 (6%)	3 (23%)	0.208
IV	0	0	
LVEF			
dobra	30 (91%)	11 (85%)	0.612
umjerena	3 (9%)	2 (15%)	0.612
slaba	0	0	
Vrlo slaba	0	0	
Bikuspidna valvula	10 (30%)	5 (38%)	0.421
Unikuspidna valvula	0	1 (8%)	
Marfanov sindrom	2 (6%)	0	
Turnerov sindrom	1 (3%)	0	
Endokarditis	1 (3%)	0	
Disekcija (kronična)	1 (3%)	0	

AVRep – rekonstrukcija aortnog zaliska, AVR – zamjena aortnog zaliska, LVEF –
ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

Svi podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao broj
(postotak)

4.2. Metode

Upitnik o kvaliteti života SF-36 razvijen je u sklopu studije o medicinskim ishodima (MOS) i jedan je od najčešće korištenih upitnika samoprocjene zdravlja, a RAND-36 njegova je inačica korištena u ovoj studiji. Sva pitanja su višestrukog izbora, a grupiraju se u osam skupina koje se odnose na različite dimenzije zdravlja: fizičko funkcioniranje (*physical functioning* - PF), ograničenje zbog fizičkih poteškoća (*role limitation due to physical problems* - RP), tjelesni bolovi (*body pain* - BP), percepcija općeg zdravlja (*general health perception* - GH), vitalnost (*vitality/energy* - VT), socijalno funkcioniranje (*social functioning* - SF), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (*role limitations due to emotional problems* - RE) i mentalno zdravlje (*mental health* - MH). Čestica koja se odnosi na promjenu u zdravlju (*change since previous year*) prikazuje se zasebno (Tablica 2). SF-36 i RAND-36 sadrže isti set pitanja, ali se razlikuju u bodovanju kategorija percepcije općeg zdravlja i tjelesnih bolova.

Broj bodova u svakoj dimenziji transformiran je po uputama autora u jedinstvenu skalu od 0 do 100 bodova. Rezultat se, stoga, izražava kao vrijednost u rasponu od 0 do 100, pri čemu 0 označava najmanji mogući, a 100 najveći mogući pozitivni rezultat.

Tablica 2 - RAND-36 dimenzije zdravlja i broj čestica koje sadrže

Fizičko funkcioniranje	10 pitanja
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	4 pitanja
Tjelesni bolovi	2 pitanja
Percepcija općeg zdravlja	5 pitanja
Vitalnost	4 pitanja
Socijalno funkcioniranje	2 pitanja
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	3 pitanja
Mentalno zdravlje	5 pitanja

4.3. Statistička obrada podataka

S obzirom na to da pojedine varijable nisu zadovoljile uvjet normalne distribucije za primjenu parametrijskog testa, primijenjena je bootstrap tehnika ponovnog uzorkovanja sa zamjenom (N=1000) uz primjenu 95%-BCa intervala pouzdanosti.

Za usporedbu kategorijskih i ordinalnih varijabli o demografskim i kliničkim obilježjima ispitanika upotrijebljen je χ^2 test, a rezultati su prikazani kao opažene frekvencije (N) i postotak od ukupnog broja događaja (%).

Kontinuirane varijable upitnika SF-36 testirane su T-testom, a rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija.

Statistička obrada podataka učinjena je pomoću računalnog programa SPSS 24.0.

Vrijednosti $p < 0,05$ smatraju se statistički značajnima.

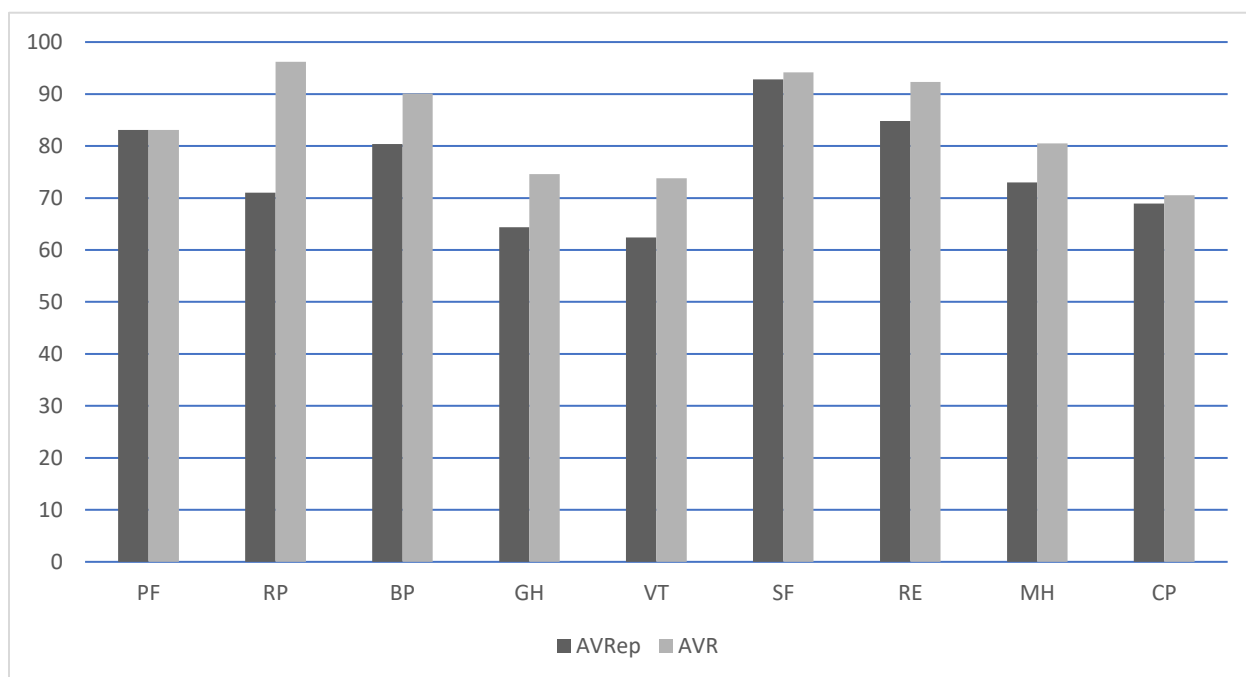
5. REZULTATI

5.1. *Demografska i preoperativna obilježja*

Demografska i preoperativna klinička obilježja ispitanika nisu pokazale značajne razlike (Tablica 1). Srednja dob ispitanika slična je u obje skupine (AVRep=53±15.30, AVR=56±13.03, $p=0.501$), kao i udio muškaraca i žena (30% žena i 70% muškaraca u AVRep, 15% žena i 85% muškaraca u AVR, $p=0.461$). Nije pronađena statistički značajna razlika u NYHA stadijima ($p=0.208$), kao ni u LVEF ($p=0.612$). U AVRep skupini 30% je pacijenata s bikuspidnom valvulom, dok ih je u AVR skupini 38% ($p=0.421$). Jedini ispitanik s unikuspidnom valvulom pripada AVR skupini. Nijedan pacijent u AVR skupini ne boluje od bolesti vezivnog tkiva, dok su u AVRep skupini dva pacijenta s Marfanovim sindromom i jedna pacijentica s Turnerovim sindromom. U AVRep skupini jedan je ispitanik bolovao od endokarditisa koji je izliječen antibioticima, a jedan je imao dijagnozu kronične disekcije aorte.

5.2. *RAND-36*

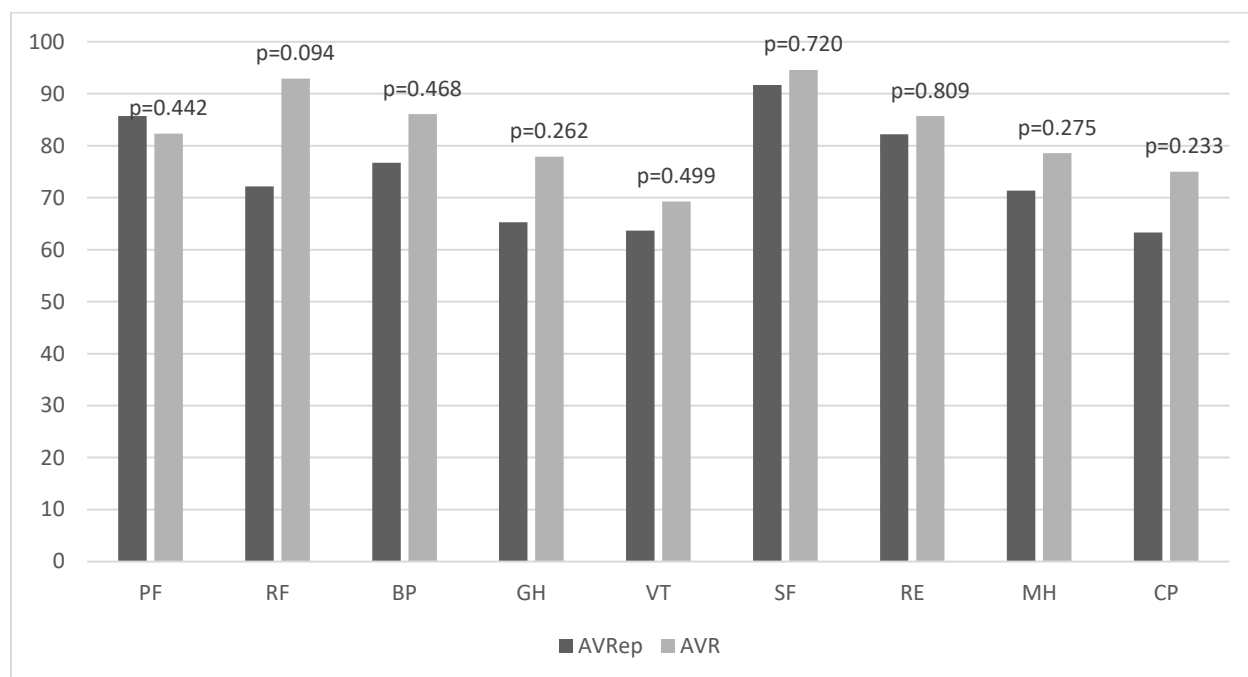
U prikazu rezultata grupom 1 se smatra AVRep skupina, a grupom 2 AVR skupina. Razlika u kvaliteti života između skupina nije pronađena u dimenzijama fizičkog funkcioniranja (83.1±8.8 naspram 83.1±8.7, $t(44)=-0.004$, $p=0.997$), tjelesnih bolova (80.4±21.9 naspram 90.1±22.5, $t(44)=-1.36$, $p=0.168$), percepcije općeg zdravlja (64.4±23.5 naspram 74.6±13.9, $t(44)=-1.87$, $p=0.081$), socijalnog funkcioniranja (92.8±19.0 naspram 94.2±12.1, $t(44)=-0.30$, $p=0.776$), ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (84.8±31.3 naspram 92.3±20.0, $t(44)=-0.98$, $p=0.341$), psihičkog zdravlja (73.0±13.1 naspram 80.5±12.3, $t(44)=-1.88$, $p=0.083$) i promjene u odnosu na lani (68.9±21.7 naspram 75.0±25.0, $t(44)=-0.75$, $p=0.418$). Kvaliteta života statistički je značajno povećana u AVR skupini u dvije kategorije, ograničenje zbog fizičkih teškoća (71.0±38.3 naspram 96.2±13.9, $t(44)=-3.39$, $p=0.004$) i vitalnost (62.4±17.7 naspram 73.8±11.2, $t(44)=-2.70$, $p=0.017$). Slika 2 daje grafički prikaz usporedbe AVRep i AVR skupine.



Slika 3 - Grafički prikaz srednjih vrijednosti dimenzija kvalitete života za AVRep i AVR skupinu

PF – fizičko funkcioniranje, RP – ograničenje zbog fizičkih teškoća, BP – tjelesni bolovi, GH – percepcija općeg zdravlja, VT – vitalnost/energija, SF – socijalno funkcioniranje, RE – ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, MH – mentalno zdravlje, CP – promjena od lani, AVRep – rekonstrukcija aortnog zaliska, AVR – zamjena aortnog zaliska

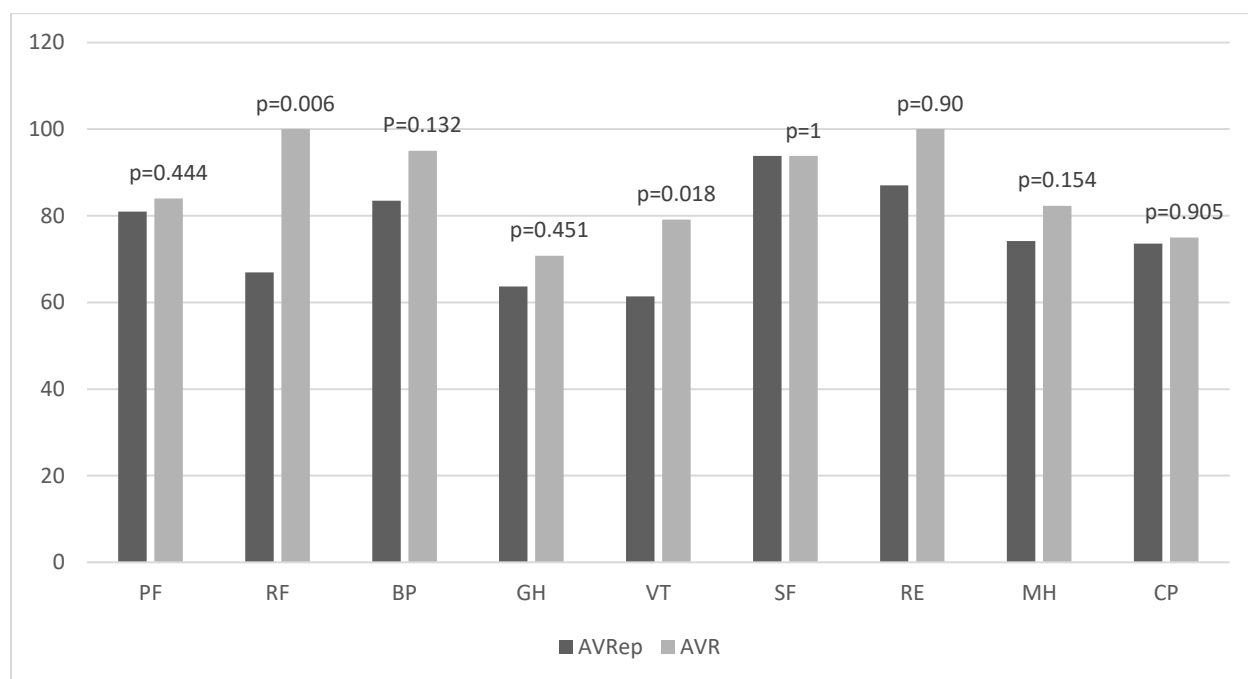
Kada je učinjena analiza po dobnim skupinama, nije uočena statistički značajna razlika ni u jednoj varijabli među pacijentima mlađima od 55 godina, kao što je prikazano na Slici 3.



Slika 4 - Grafički prikaz srednjih vrijednosti dimenzija kvalitete života za AVRep ($n=15$) i AVR ($n=7$) skupinu u pacijenata ≤ 55 godina

PF – fizičko funkcioniranje, RF – ograničenje zbog fizičkih teškoća, BP – tjelesni bolovi, GH – percepcija općeg zdravlja, VT – vitalnost/energija, SF – socijalno funkcioniranje, RE – ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, MH – mentalno zdravlje, CP – promjena od lani, AVRep – rekonstrukcija aortnog zaliska, AVR – zamjena aortnog zaliska

Među pacijentima starijima od 55 godina vidljiva je statistički značajna razlika u kategorijama ograničenja zbog fizičkih teškoća (69.9 ± 41.1 naspram 100.0 ± 0.0 , $t(17) = -3.2$, $p = 0.017$) te vitalnosti i energije (61.4 ± 16.5 naspram 79.2 ± 5.8 , $t(22) = -4.1$, $p = 0.018$). Slika 4 prikazuje rezultate skupine starijih od 55 godina.



Slika 5 - Grafički prikaz srednjih vrijednosti dimenzija kvalitete života za AVRep ($n=18$) i AVR ($n=6$) skupinu u pacijenata starijih od 55 godina

PF – fizičko funkcioniranje, RF – ograničenje zbog fizičkih teškoća, BP – tjelesni bolovi, GH – percepcija općeg zdravlja, VT – vitalnost/energija, SF – socijalno funkcioniranje, RE – ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, MH – mentalno zdravlje, CP – promjena od lani, AVRep – rekonstrukcija aortnog zaliska, AVR – zamjena aortnog zaliska

6. RASPRAVA

Napretkom civilizacije, pa tako i medicine, koja sada nudi mogućnost liječenja nekada neizlječivih bolesti i produljenja životnog vijeka, više nisu važni samo podaci o mortalitetu i morbiditetu nekih stanja i bolesti, već se sve veća pažnja pridaje kvaliteti života povezanoj sa zdravljem. Upravo se iz tog razloga kvaliteta života uzima u obzir kao bitan pokazatelj uspješnosti liječenja, ali i kao jedan od čimbenika pri odabiru dijagnostičkih i terapijskih postupaka, naročito pri elektivnim zahvatima. Tako se i u kardijalnoj kirurgiji, u svjetlu povećanja preživljenja i poboljšanja ishoda kirurških zahvata, otvara mogućnost pridavanja veće pažnje kvaliteti života povezanoj sa zdravljem. Konkretno, na polju kirurgije korijena aorte istraživanja koja uspoređuju kvalitetu života prije i nakon zamjene aortnog zaliska, nakon ugradnje biološkog i mehaničkog zaliska(39,40), pa tako i istraživanja koja bi promatrala razliku između zamjene zaliska i njegove rekonstrukcije, još su u začetku.

Procjena kvalitete života složena je utoliko što ne postoji njena jedinstvena definicija. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, to je „percepcija osobe o vlastitom položaju u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti te u vezi sa svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i brigama“(41). Kako se iz definicije vidi da se kvaliteta života odnosi prvenstveno na vlastitu percepciju svake osobe, postavlja se pitanje kako liječnik, pa i znanstvena zajednica općenito, mogu procijeniti što nečiji život čini kvalitetnijim. Nerijetko se očekivanja i želje razlikuju između liječnika i pacijenta, pa su tako liječnici često primarno usredotočeni na preživljenje i izlječenje kao ishod operacije, dok pacijenti, s druge strane, pri sudjelovanju u odabiru vrste kirurškog zahvata vrlo veliki značaj pridaju potencijalnim komplikacijama te kvaliteti života(37). Upravo zato su razvijeni mjerni instrumenti koji standardiziranim pitanjima procjenjuju i objektiviziraju ono što bi inače ostalo posve subjektivno i nemjerljivo. Jedno od prvih takvih istraživanja o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem nakon kardiokirurške operacije seže još u 1978., kada su Ross i sur. intervjuirali pacijente standardiziranim upitnicima kako bi ispitali njihovo funkcioniranje u određenim vremenskim razdobljima nakon otvorene operacije srca. Njihovo je istraživanje pokazalo povećanje HRQoL u usporedbi s razdobljem prije operacije za većinu pacijenata(42). Danas postoji mnogo načina mjerenja kvalitete života.

Neki najčešće korišteni instrumenti su SF-36, HADS, RAND SF-36, Karnofsky skala procjene općeg tjelesnog stanja i SF-12(43).

Nedavni radovi fokusirani na kirurgiju korijena aorte, osim veće stope preživljenja i manje stope komplikacija, sugeriraju i bolju kvalitetu života u pacijenata kojima je učinjena rekonstrukcija nativnog zaliska u usporedbi s onima kojima je zalistak zamijenjen, osobito u dobnoj skupini mlađoj od 50 godina(38). Posebno se ističe da pacijente s mehaničkim zaliscima smeta njihov zvuk i učestalost kontrolnih pregleda, kao i da strahuju kako od komplikacija vezanih uz mehanički zalistak, tako i od krvarenja zbog antikoagulantne terapije(37). Postoje i pokazatelji koji ukazuju na manje simptoma depresije kod pacijenata podvrgnutih rekonstrukciji aortnog zaliska u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, što se pripisuje pozitivnom psihološkom učinku uspješno prevladane kardiokirurške operacije(37). Iako upoznati s činjenicom da je vrlo mala vjerojatnost zakazivanja funkcije mehaničkih zalistaka, dok dugotrajnost rekonstrukcije još nije dovoljno istražena, pacijenti s mehaničkim zaliscima više strahuju od valvularnog zatajenja u odnosu na pacijente s rekonstruiranim zaliskom(38).

U ovoj su studiji ispitanici s AR operirani u KB Dubrava podijeljeni u dvije skupine ovisno o zahvatu kojem su bili podvrgnuti; AVRep i AVR, pri čemu nije vršena daljnja podjela na temelju metode rekonstrukcije ili vrste zaliska. Ispitanici iz AVR skupine su u svim dimenzijama upitnika RAND-36 postigli veću numeričku vrijednost rezultata, no samo u dvije kategorije (ograničenje zbog fizičkih teškoća, $p=0.004$ i vitalnost, $p=0.017$) i statistički značajnu. Ispitanici su nakon toga podijeljeni u dvije podskupine ovisno o dobi, na ispitanike do 55 godina i ispitanike starije od 55 godina. Pri tome je vođeno računa da podjela bude približno ravnomjerna pa je u mlađoj podskupini $n=22$ (AVRep=15, AVR=7), a u starijoj $n=26$ (AVRep=20, AVR=6). Vidljivo je da u pacijenata do 55 godina nije uočena statistički značajna razlika ni u jednoj dimenziji upitnika kvalitete života RAND-36, iako su numerički veći rezultat u svim dimenzijama također postigli pacijenti iz AVR skupine.

U pacijenata starijih od 55 godina statistički je značajna razlika u kategorijama ograničenja zbog fizičkih poteškoća ($p=0.006$) te vitalnosti i energije ($p=0.018$). Iz toga proizlazi da, uspoređujući AVRep i AVR skupinu neovisno o dobi, razlici pridonose ponajviše pacijenti stariji od 55 godina. Osim toga, srednja vrijednost od 100.0 u AVR skupini govori u prilog uniformnosti nepostojanja ograničenja uslijed fizičkih poteškoća,

dok velika standardna devijacija ($SD=41.1$) u AVRep skupini ide u prilog disperziji odgovora u AVRep skupini.

Ulrich i sur.(38) prvi su 2010. u svoju usporedbu reimplantacijske tehnike i kompozitne zamjene korijena aorte uključili i kvalitetu života putem SF-36 upitnika, modificirajući ga specifičnim pitanjima vezanim uz QoL nakon operacije zalistaka. U navedenoj je studiji u 5 od 8 dimenzija SF-36 pronađena statistički značajno bolja kvaliteta života pacijenata koji su pripadali reimplantacijskoj skupini. Osim toga, pacijenti u reimplantacijskoj skupini su manje čuli zvukove zaliska ($p<0.001$) i bili manje uznemireni njima ($p<0.001$).

U studiji Aicher i sur.(37) pacijenti kojima je ugrađena mehanički zalistak pokazali su usporedivi, ali generalno slabiji rezultat u SF-36 upitniku u odnosu na pacijente kojima je učinjena rekonstrukcija zaliska ili implantacija pulmonalnog autografta, iako ne u očekivanoj mjeri.

Iako spomenuta dosadašnja istraživanja upućuju na bolju kvalitetu života u pacijenta podvrgnutih rekonstrukciji aortnog korijena(37,38), postavlja se pitanje povećavaju li takvi kompleksni i zahtjevni zahvati rizik od narušavanja kvalitete života s porastom dobi.

Ograničenje ove studije leže u činjenici da pacijenti nisu randomizirano podijeljeni u skupine, što je posljedica individualne odluke o najprikladnijoj opciji liječenja za svakoga od njih. Nadalje, istraživanju se odazvalo tek nešto manje od polovice pacijenata, što je utjecalo na snagu statističkih testiranja. Činjenica je i da su najšire upotrebljavani upravo generički upitnici poput SF-36 koji, iako standardizirani, nisu dovoljno specifični za određena stanja, što otežava uočavanje ograničenja specifičnih za konkretnu patologiju. Osim toga, vrijeme proteklo od operacije nije konstantno za sve ispitanike, a poznato je kako HRQoL uobičajeno drastično poraste u ranom postoperativnom razdoblju, da bi se nakon nekoliko mjeseci ustabilila i potom sustavno opadala s dobi(43).

7. ZAKLJUČAK

Sve veća primjena AVS operacija, pokazatelji njihove sigurnosti te dobri rezultati doveli su u pitanje zlatni standard zamjene aortnog zaliska. Osim fokusa na klinički ishod, rastuće zanimanje za kvalitetu života vezanu uz zdravlje dovelo je do istraživanja koja na tom polju uspoređuju ove dvije velike skupine zahvata, pritom pretežito dajući prednost rekonstrukciji prirodnog zaliska. Ipak, u ovoj su studiji, uz sva njena ograničenja, pacijenti podvrgnuti AVR operaciji pokazali bolji rezultat upitnika RAND-36, naročito u pojedinim njegovim dimenzijama. Sve to svakako služi kao poticaj daljnjim istraživanjima kako bi se što bolje utvrdila stvarna korelacija vrste zahvata na aortnom zalisku i kvalitete života nakon njega. To uključuje i razvoj što specifičnijih standardiziranih upitnika koji mogu dati precizniju procjenu za konkretnu patologiju. Time bi se, uz pomoć tehnologije, otvorila mogućnost široke kontinuirane primjene takvih upitnika u kliničkom radu, a to bi, naposljetku, dovelo do podizanja razine pomoći pružene pacijentima na još višu razinu.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Igoru Rudežu, na neprekidnoj dostupnosti i pristupačnosti te na savjetima, vođenju i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima, na svemu.

9. LITERATURA

1. Nagpal A, Sohail Muhammad R, Steckelberg JM. Prosthetic valve endocarditis: state of the heart. *Clin. Invest.* 2012;2(8):803-817.
2. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1152–8.
3. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1).
4. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):53–6.
5. Berdajs DA. Aortic root morphology: A paradigm for successful reconstruction. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016;22:85–91.
6. Sutton JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: A review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995;59:419-27.
7. Anderson RH. The surgical anatomy of the aortic root. *Multimed Man Cardio-Thoracic Surg.* 2007;2007(0102):2527–0.
8. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, Smith A, McKay R. The myth of the aortic annulus: The anatomy of the subaortic outflow tract. *Ann Thorac Surg* 1991;52:640-6
9. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart.* 2006;92(7):994–1000.
10. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart.* 2000;84(2):211–8.
11. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation.* 1991;84(4):1625–35.
12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).

- Eur Heart J. 2012;33(19):2451–96.
13. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J. 2013;14(7) 611-644
 14. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739–91.
 15. Júnior CG, Botelho ESL, Diego LA dos S. Intraoperative Monitoring with Transesophageal Echocardiography in Cardiac Surgery. Brazilian J Anesthesiol. 2011;61(4):495–512.
 16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al for the ATFM. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(23):521–643.
 17. David TE. Aortic Valve Sparing in Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. J Am Coll Cardiol. 2016;68(6):654–64.
 18. Feindel CM, David TE. Aortic valve sparing operations: Basic concepts. Int J Cardiol. 2004;97:61-6.
 19. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103(4):617–21;
 20. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105(3):435–8.
 21. Erasmi AW, Sievers H-H, Bechtel JFM, Hanke T, Stierle U, Misfeld M. Remodeling or Reimplantation for Valve-Sparing Aortic Root Surgery? Ann Thorac Surg. 2007;83(2):S752–6.

22. Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):773–8.
23. Grande-Allen KJ, Cochran RP, Reinhall PG, Kunzelman KS. Re-creation of sinuses is important for sparing the aortic valve: A finite element study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(4):753–63.
24. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.*;125(4):789–96.
25. David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S, Maganti M. Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):347–54.
26. Langer F, Graeter T, Nikoloudakis N, Aicher D, Wendler O, Schäfers H-J. Valve-preserving aortic replacement: Does the additional repair of leaflet prolapse adversely affect the results? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):270–7.
27. Duran CMG. Aortic Valve Repair and Reconstruction. *Oper Tech Card Thorac Surg.* 1996;1(1):15–29.
28. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323–37.
29. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Astarci P, et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: Impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Feb 1;137(2):286–94.
30. Vanoverschelde J-L, van Dyck M, Gerber B, Vancraeynest D, Melchior J, de Meester C, et al. The role of echocardiography in aortic valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):65–72.
31. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel CM, Omran A, Webb G. Results of aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(1):39–46.
32. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury

- G, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):1913–20.
33. Minakata K, Schaff H V, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, et al. Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):645–53.
 34. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Robinson D, Gorski A, Sievers H-H, et al. Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):314–9.
 35. Stephens EH, Liang DH, Kvitting J-PE, Kari FA, Fischbein MP, Mitchell RS, et al. Incidence and progression of mild aortic regurgitation after Tirone David reimplantation valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):169–77
 36. David TE, Feindel CM, David CM, Manlhiot C. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):872–9.
 37. Aicher D, Holz A, Feldner S, Köllner V, Schäfers HJ. Quality of life after aortic valve surgery: Replacement versus reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(2)
 38. Franke UFW, Isecke A, Nagib R, Breuer M, Wippermann J, Tigges-Limmer K, et al. Quality of life after aortic root surgery: Reimplantation technique versus composite replacement. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1869–75.
 39. Sedrakyan A, Hebert P, Vaccarino V, Paltiel AD, Elefteriades JA, Mattera J, et al. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(2):266–72.
 40. Perchinsky M, Henderson C, Jamieson WR, Anderson WN, Lamy A, Lowe N, et al. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses.

- Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation*. 1998;98(19):81-6.
41. World Health Organization. WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life [Internet]. Health statistics and information systems (WHO). World Health Organization; 2014 [pristupljeno 12.05.2019.]. Dostupno na: <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
 42. Ross JK, Diwell AE, Marsh J, Monro JL, P Barker DJ. Wessex cardiac surgery follow-up survey: the quality of life after operation. *Thorax*. 1978;33:3–9.
 43. de Heer F, Gökalp AL, Kluin J, Takkenberg JJM. Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(1):37–43.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Karla Lisica

Datum i mjesto rođenja: 24. kolovoza 1994., Zadar

OBRAZOVANJE

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009.-2013. Gimnazija Franje Petrića, Zadar

OSOBNİ VJEŠTINE

Strani jezici

	Razumijevanje		Govor		Pisanje
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C1	C1	C1	C1	C1
talijanski	B1	B1	B1	B1	B1
njemački	A1	A1	A1	A1	A1
španjolski	A2	A2	A1	A1	A1

OSTALE AKTIVNOSTI I NAGRADE:

- Demonstratorica na Zavodu za histologiju i embriologiju u ak. god. 2015./2016.
- Demonstratorica na Katedri za internu medicinu u ak. god. 2017./2018. i 2018./2019.
- IFMSA (*The International Federation of Medical Students' Associations*) studentska razmjena ISSSTE Puebla, Meksiko, Odjel interne medicine, rujan 2018.
- Dobitnica Posebne Dekanove nagrade za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu kao članica studentskog zbora Lege Artis u ak. god. 2017./2018.
- Članica Pjevačkog zbora studenata medicine Lege Artis od ak. god. 2015./2016. do danas
- Članica Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC) od ak. god. 2015./2016. do danas
- Članica Plivačke sekcije SportMEF-a u ak. god. 2013./2014.
- Članica Atletske sekcije SportMEF-a u ak. god. 2014./2015.